

OPONENTURA – POSUDEK

Disertační práce: **MUDr. Barbora Srpová**, studentka doktorského studia 1. LF UK Praha:

„Roztroušená skleróza: klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity onemocnění“

Disertační práce má 75 stran a 6 příloh, které tvoří publikace vztahující se k řešenému tématu, kterému se uchazečka věnovala a věnuje v místě své profesní působnosti a představují hlavní kapitoly této disertace. Samostatně je uveden seznam 7 publikací, které jsou základem disertační práce. Kromě toho jsou uvedeny samostatně publikace in extenso, které nejsou podkladem disertace a na kterých se autorka spolupodílela. Přehled použité literatury tvoří celkem 82 citací.

Originál disertace je v českém jazyce, přílohy – publikace jsou v anglickém jazyce v periodických s vysokým IF. Autoreferát je v českém jazyce, abstrakt dle kritérií v českém a anglickém jazyce.

Aktuálnost řešeného tématu

Jedním z hlavních výzkumných témat v oblasti roztroušené sklerózy (RS) poslední doby je hledání a ověřování diagnostických markerů objektivizujících aktivitu onemocnění s cílem predikovat vývoj onemocnění a v klinické praxi tak přispívat ke správné léčebné strategii s možnou diferenciací dominance složky zánětlivé nebo neurodegenerativní.

Disertační práce má dvě stěžejní témata, která jsou metodicky rozdílná, avšak každé svou podstatou sledování definovaných symptomů nebo laboratorních hodnot mapují vývoj onemocnění. V klinickém parametru vývoje je to porucha řeči u RS a v laboratorním procesu monitorování hodnot neurofilament (NfL) v korelaci s nálezy na magnetické rezonanci (MR) ve vztahu k aktivitě RS a podílu komponenty zánětlivé a neurodegenerativní.

Metody, postupy a výsledky

Primární cíl v klinické části práce, tj. vyhodnocení řečových parametrů u pacientů s RS vycházel z klinické zkušenosti, že současné hodnotící škály disability u RS, zejména EDSS (Expanded Disability Status Scale) nereflektují dostatečně kognitivní poruchy a také poruchy řeči u pacientů s RS. Moderní metodou akustické řečové analýzy u 141 pacientů s RS a 70 zdravých kontrol bylo provedeno objektivní zhodnocení kvantitativních parametrů řeči u pacientů s RS. Z výsledků vyplynulo, že u 28% pacientů s RS proti pouze 3% zdravých kontrol, byly nalezeny poruchy ve více než 2 z 10 zkoumaných řečových dimenzí. Nejčastějším typem dysartrie byla spasticko-ataktická dysartrie v 18%. V případě korelace mezi jednotlivými skupinami postižení byl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou pyramidovou a

kombinovanou skupinou pyramidovou/mozečkovou ve zpomaleném tempu řeči ($p < 0,01$), nepravidelné orální diadochokinezi ($p < 0,05$) a nadměrné variaci hlasitosti ($p < 0,05$), které jsou někdy postřehnutelné v klinické praxi. V případě korelace s dalšími neurologickými měřitelnými klinickými parametry, byla identifikována nejsilnější korelace mezi 9HPT a orální diadochokinezí ($p < 0,001$).

Veškeré statistické analýzy byly provedeny v Matlab. Ke zhodnocení korelací byl použit Pearsonův korelační koeficient.

Laboratorní část výzkumu paraklinických markerů u pacientů s RS byla věnována lehkým řetězcům neurofilament (NfL). K vyhodnocení jejich významu byla využita longitudinální 4letá data u 172 pacientů po první demyelinizační atace z originální kohorty SET (Study of Early Interferon beta-1a Treatment). Aplikace nové analytické metody Simoa a absence podrobných informací o základním významu sNfL, bylo jedním z cílů výzkumné práce. Uvedenou metodou se pokusit objasnit roli sNfL, jako markeru u pacientů s RS a jeho vztah s ostatními proměnnými (klinickými, rezonančními a laboratorními) a jeho možné uplatnění v klinické praxi.

Klinický materiál podle současných revidovaných McDonaldových kritérií z roku 2017 tvořili pacienti již s klinicky definitivní RS u kterých byly stanoveny hladiny NfL v mozkomíšním mozku a v séru. Současně za účelem posouzení vztahu mezi hematoencefalickou bariérou (HEB), NfL a zánětlivými markery CNS byly hodnoceny v likvoru a v krvi hladiny albuminu, imunoglobulinu G (IgG) a M (IgM). Dále byly stanoveny počty jednotlivých buněčných subtypů v likvoru a vypočítán albuminový kvocient jako přímý marker integrity HEB.

Byla prokázána silná korelace mezi sNfL a hladinami NfL v likvoru ($p < 0,001$) a zjištěna silná korelace v časné fázi onemocnění zejména mezi M0 a M1 ($p < 0,001$). Při hodnocení vlivu HEB na hladiny NfL byla prokázána silná asociace mezi hladinami NfL v séru i likvoru, albuminovým kvocientem a likvorovým albuminem ($p < 0,001$).

V univariantních modelech vztahu sNfL s ostatními klinickými a rezonančními parametry byla prokázána nejsilnější asociace mezi relativní změnou sNfL a absolutní změnou na MR (T2LV, T1LV, zvýšený počet T2 lézí, počet GAD lézí) v definovaných intervalech ($p < 0,001$). Prediktivní analýza ukázala silný vztah mezi hladinou sNfL a rezonančními parametry v ose M1 a M48. Nejsilnější byly procentuální změny corpus callosum, šedé hmoty a celkového objemu mozku ($p < 0,001$). Při hodnocení vztahu hladiny sNfL a MR aktivity se ukázalo, že kvantitativně vysoké hladiny sNfL (≥ 90 . percentil) korelovaly s MR aktivitou a naopak.

Veškeré statistické analýzy byly provedeny ve statistickém programu R (<http://www.R-project.org>) či SPSS (verze 19.0 a 22.0, IBM Inc., USA). Spearmanův korelační test byl použit k určení korelací mezi sNfL a hladinou NfL v likvoru, dále mezi jednotlivými sérovými hladinami ve všech časových intervalech a s ostatními baselinovými parametry.

Přínos pro vědu a klinickou praxi

Akustická řečová analýza je nepochybně přínosnou metodou při detailní klinické identifikaci rozsahu multifokálního postižení mozku u RS. V současné době využitelná v rámci dalšího výzkumu a v klinických studiích. Pravděpodobně v budoucnu po jejím dalším rozpracování a klinickém ověření by

se mohla stát potencionálním klinickým markerem objektivizace topografie demyelinizačních lézí. Nepochybná časová náročnost a odbornost řečové akustické analýzy však budou pravděpodobně překážkou zavedení do běžné klinické praxe.

Význam stanovení hladin NfL v krvi a v likvoru v současné době nepředstavuje pouze výzkum, ale velmi rychle se dostává do klinické praxe. Presentované výsledky poukazují na prediktivním význam sérových i likvorových hladin NfL při hodnocení aktivity a potažmo závažnosti RS. Nabízí se i další potenciální asociace s mechanismem a účinností léčby RS.

Formální zpracování

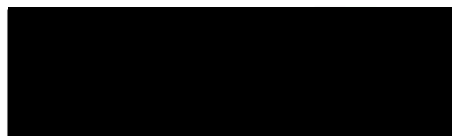
Po formální stránce je disertační práce velmi pečlivě a logicky členěna a zpracována. Plně reflektuje systematickou výzkumnou a vědeckou činnost autorky doloženou prezentovanými publikacemi s IF.

Hodnocení a otázky na autora

Disertační práce je originální v podmínkách ČR s potenciálem aplikace výsledků výzkumného projektu do klinické praxe.

1. Kde je potencionální role akustické řečové analýzy u pacientů s RS v klinické praxi?
V diagnostickém algoritmu RS nebo v monitorování klinického vývoje a léčby RS?
2. Kdy indikovat vyšetření sNfL v klinické praxi a kdy současně sNfL a NfL v likvoru?

Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr. Barboře Srpové vědeckou hodnost Ph.D.



Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

V Plzni 24. únor 2021